

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

THÈSE

POUR LE

154

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

ABRAM JAKUBOWSKI

Né le 23 Novembre 1910, à Aleksandrow (Pologne)

**Contribution à l'Etude
de la Maladie
d'Ehlers-Danlos**

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, Rue Cujas, 17

PARIS (V)

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

ABRAM JAKUBOWSKI

Né le 23 Novembre 1910, à Aleksandrow (Pologne)

Contribution à l'Etude de la Maladie d'Ehlers-Danlos

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, Rue Cujas, 17

PARIS (V)

—
1937

LE DOYEN : ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLANOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	LEMIERRE
	CUNEO
Clinique chirurgicale	GOSSET
	GREGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	MARION
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
Cardiologie clinique	LAUBRY
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE
	MULON
	OLIVIER
	VERNE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgi- cale.	LAROCHE Guy ..	Pathologie médicale.
BARIETY	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BENARD Henri	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expéri- mentale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgi- cale.
BESANÇON Justin	Hydrologie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEVY-VALENSI	Neurologie et Psy- chiâtrie.
BULLIARD	Histologie.	MENEGAUX.....	Pathologie chirurgi- cale.
CATHALA	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOULONGUET ..	Pathologie chirurgi- cale.
DOGNON	Physique.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	OBERLING	Anatomie pathologi- que.
FUNCK	Pathologie chirurgi- cale.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgi- cale.
GALLIARD	Parasitologie.	PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
GASTINEL	Bactériologie.	PORTES	Obstétrique.
DE GAUDART		RENARD	Ophthalmologie.
D'ALLAINES ..	Pathologie chirurgi- cale.	RICHET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	SANNIE	Chimie biologique.
GAYET	Physiologie.	SENEQUE	Pathologie chirurgi- cale.
GIROUD	Histologie.	TROISIERS	Pathologie expéri- mentale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngolo- gie.	VIGNES	Obstétrique.
HAZARD	Pharmacologie.	WILMOTH	Pathologie chirurgi- cale.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologi- que.		
JOANNON	Hygiène.		
LACOMME	Obstétrique.		
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.		

III. AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.	LARDENOIS	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LEROUX	Anatomie pathologi- que.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PHILIBERT	Bactériologie.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
CHIRAY		HEITZ-BOYER .	
DONZELOT ...		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ ...	
PASTEUR-		VELTER	
VALLERY-			
RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE.

A MON PERE,

*auquel je dois tout, je dédie cette thèse en
hommage de mon amour filial et de ma
profonde reconnaissance pour tout ce qu'il
a fait pour moi. Puisse sa vie, faite toute
de modestie et d'amour pour les v^{os}siens,
servir d'exemple à la mienne.*

A MA TANTE MARIE.

A MES FRERES.

A TOUS LES MIENS.

A TOUS MES AMIS.

A MON PRESIDENT DE THESE,

M. LE PROFESSEUR GOUGEROT,

*Professeur de clinique
des maladies cutanées et syphilitiques.
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.*

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

Hommage de profond respect.

A M. LE DOCTEUR JEAN WEILL,

Chef de clinique à la Faculté de Paris.

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a guidé dans sa réalisation.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre profonde gratitude.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE TOURS.

INTRODUCTION.

La maladie d'Ehlers-Danlos est définie classiquement par une tétrade symptomatique.

Hyperélasticité de la peau.

Hyperlaxité articulaire.

Fragilité des téguments.

Un syndrome hémorragique.

Les observations la concernant sont encore très rares. Nous avons eu l'occasion d'étudier le cas très intéressant qu'ont publié MM. Gilbert-Dreyfus et Jean Weill. La plupart des observations antérieures ont été faites en France ; elles n'ont que bien rarement fait l'objet d'un examen détaillé. Le cas en question, très typique, associe tous les symptômes caractéristiques et nous permet d'étudier les différents éléments symptomatiques de la maladie d'Ehlers-Danlos, ainsi que d'ajouter des faits nouveaux aux symptômes déjà classiques.

Le sujet de cette thèse nous a été inspiré par Monsieur le Docteur Jean Weill, chef de clinique à la Faculté de Paris et nous le remercions vivement des précieux conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer.

HISTORIQUE.

La première description du syndrome, qui fait l'objet de ce travail, a été donné par Ehlers en 1899, à la Société danoise de Dermatologie. Il rapporte un cas, où la laxité extrême de la peau — syndrome assez bien connu et décrit dans des observations déjà nombreuses — s'ajoute la laxité des articulations aux lésions cicatricielles et à la tendance hémorragique sans hémophilie.

Le 3 mai 1906, Hallopeau et Macé de Lepinay présentent un malade à la Société française de Dermatologie et posent le diagnostic d'un « cas de xanthome tubéreux et des tumeurs juvéniles offrant les caractères du xanthome diabétique ».

Le 6 janvier 1908, Danlos ayant eu l'occasion d'examiner le malade de Hallopeau contesta le diagnostic de xanthome. Il découvre chez le malade un symptôme nouveau : la minceur et l'élasticité exagérée de la peau. Il dément, sur la foi d'arguments histo-pathologiques, le diagnostic d'Hallopeau, concluant :

« Enfin, et ceci sera l'argument principal, les tu-

meurs xanthélasmiqnes se montrent constituées par un tissu spécial et des cellules caractéristiques dites xanthélasmiqnes, ici, on ne trouve rien de pareil. M. Pautrier, qui a eu l'obligeance de faire pour nous, sur l'une des tumeurs, une biopsie, est très affirmatif sur l'absence absolue des cellules de xanthome ».

L'observation qui donna lieu à une discussion assez vive, ne changea pas l'avis de Hallopeau qui voulut bien admettre cependant qu'il y avait lieu « d'étudier les rapports des xanthomes avec la cutis laxa ».

En 1925 Gilbert, Villaret et Grellety-Bosviel publient une observation d'un malade atteint « d'hyperélasticité congénitale des ligaments et de la peau ». Depuis les observations deviennent plus nombreuses.

En 1932 dans une communication très intéressante, Schulmann et Lévy-Coblentz proposent de donner à ce syndrome le nom de « maladie d'Ehlers-Danlos ».

La même année nous apporte une autre publication de Navarro-Martin et Aguilera Maruri.

En 1933 un cas présenté par Margarot, Devèze et Coll de Carrera et une autre de Sézary, Azerad, Miget et Deparis. Cette dernière observation fait l'objet de l'excellente thèse de Miget, soutenue la même année à la Faculté de Paris.

En 1934 paraissent quelques observations dans la presse médicale française et étrangère.

D'abord l'observation de Poumeau-Delille et Soulié dans le Bulletin de la Société Médicale des Hôpi-

taux. En Amérique une observation publiée par Norman Tobias sur un cas de la maladie d'Ehlers-Danlos associée à une lipomatose congénitale. En Allemagne, Friedrich Kalz donne la description d'un cas complet.

Enfin au mois de décembre 1935, une observation publiée par Sézary et Horovitz dans le Bulletin de la Société française de Dermatologie et syphiligraphie.

OBSERVATIONS.

OBSERVATION I.

publiée par MM. GILBERT-DREYFUS, JEAN WEILL,
JACQUES MARTINEAU et A. MATHIVAT.

M^{me} R..., trente-trois ans, nous consulte le 22 juin 1936, pour une tuméfaction du poignet droit survenue deux jours plus tôt, sans douleurs et sans fièvre, coïncidant avec le début des règles.

Pareille poussée œdémateuse s'est déjà produite, depuis 1934, à plusieurs reprises aux chevilles, surtout du côté gauche, sans cause déterminante précise.

En examinant le poignet, nous sommes frappés de constater la mobilité gélatineuse des téguments infiltrés, rappelant la palpation d'une vessie à l'autopsie. Il n'y a pas eu, cependant, un œdème énorme à demi-résorbé qui puisse expliquer ce relâchement des tissus. L'examen de la peau en dehors de la région atteinte nous explique cette anomalie ; l'œdème s'est développé dans des téguments extrêmement lâches qu'on peut écarter considérablement du plan du membre et qui, lorsqu'on cesse la traction, reprennent une disposition normale.

Cette *hyperélasticité* se retrouve partout, en particulier dans des régions où la peau est d'habitude très adhérente, au cuir chevelu par exemple, aux paumes et aux plantes. Lorsqu'on pince la peau en un point quelconque, on remarque aussi *sa minceur* et l'absence de *panicule adipeux*, comme à la paupière d'un individu normal.



Outre son élasticité, illustrée par le cliché ci-contre, cette peau a une *vulnérabilité* très anormale. Nous voyons sur les membres inférieurs des cicatrices anciennes tout à fait particulières.

A la face externe de la jambe gauche, dans son tiers inférieur, une large cicatrice ovale de 6×4 centimètres apparaît, saillante, l'hypoderme semblant faire hernie sous une mince peau atrophique,

Cette dernière, en effet, fine et plissée est alternativement achromique et hyperpigmentée, avec quelques fines téléangiectasies, rappelant un peu l'aspect d'une radiodermite.

Les autres cicatrices, aux membres inférieurs ou aux mains, sont simplement blanches et atrophiques, bombant légèrement au dehors, peu pigmentées et sans anomalie vasculaire. La cicatrice abdominale d'une appendicite est très pigmentée mais non atrophique.

Remarquons que cette peau, si fragile à l'infection, peut résister aux distensions progressives, et bien que notre patiente ait mis au monde une très grosse fille, pesant près de 4 kilogr. 1/2, elle n'a pas une vergeture abdominale.

Les mains sont le siège d'une *acrocyanose* très intense, avec refroidissement et hypersudation des téguments.

Aux pieds, la cyanose est moindre, mais il existe une déformation cylindrique des cous-de-pied, infiltration lipomateuse associée à de l'œdème.

Toute tentative de traction des téguments et leur simple pression même sont, dans cette région, douloureuses.

Les *muqueuses* semblent participer au processus d'hyperélasticité, non seulement là où elles sont accolées à la peau, comme aux lèvres et aux joues, mais en des points où normalement elles sont fortement unies aux muscles sous-jacents, à la langue en particulier.

Il aurait été intéressant, à ce sujet, d'étudier, lors de l'appendicectomie, l'aspect de la muqueuse appendiculaire.

A ce syndrome cutanéomuqueux s'ajoute, chez notre malade, le *syndrome articulaire* d'Ehlers : la laxité des

jointures est considérable, surtout aux membres supérieurs. La phalange unguéale du pouce peut, en hyperextension, venir au contact du radius. Une radiographie que nous avons fait faire en cette attitude montre la bizarrerie des rapports osseux ainsi créés par cette dislocation : au carpe, l'os crochu est complètement séparé du grand os, par un intervalle de plusieurs millimètres ; la tête du 1^{er} métatarsien déshabillée par la base de la 1^{re} phalange, est au contact des samoïdes.

La laxité articulaire est, comme toujours en de tels cas, très nette aux coudes, mis aisément en hyperextension, aux articulations de la ceinture scapulaire, permettant de très vastes déplacements des épaules. Les hanches, les genoux, les chevilles n'ont pas, par contre, de mouvements anormaux.

Cette laxité articulaire n'a pas été, pour la malade, sans conséquences désagréables, tout au moins dans l'enfance.

Elle se rappelle en effet, avoir été avant l'âge de dix ans, alitée à plusieurs reprises pour des entorses de la cheville gauche et, une fois même, pour un « déboîtement » du genou gauche qui avait nécessité les soins du « rhabilleur » de son village. Un peu plus grande, elle prit grand soin d'éviter les traumatismes et n'eut plus de semblable mésaventure.

En achevant l'examen de notre malade, nous notions, le 22 juin, une tache violette d'un espace interdigital et la malade nous déclarait faire ainsi des ecchymoses quasi spontanées à chaque période menstruelle, plus rarement dans l'intervalle.

Cette *tendance hémorragique* est le troisième élément de la triade signalée par Ehlers.

Elle se manifeste, dans notre cas, d'une manière très discrète et l'examen hématologique n'apporte la preuve d'aucune tendance hémogénique ou hémophilique :

Temps de saignement	5 minutes.
Temps de coagulation.....	10 —
Signe du lacet.....	Négatif.
Numération des plaquettes..	190.000
— des hématies...	4.980.000
— des leucocytes..	7.200

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles..	64
— éosinophiles.	2
— basophiles....	0
Lymphocytes.....	28
Monocytes.....	2

L'examen somatique ne nous apporte aucun élément intéressant : cœur et poumons normaux, appareil digestif, système nerveux, non altérés.

Les règles sont régulières, non douloureuses, et pas particulièrement copieuses. Mais elles sont, comme nous l'avons signalé, l'occasion d'ecchymoses presque spontanées.

Sur la radiographie, la selle turcique est normale. L'examen clinique ne met en évidence aucun signe per-

mettant d'incriminer à coup sûr une perturbation endocrinienne.

La tension artérielle est à 12-8 au Vaquez.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

L'examen complet chimique et biologique, a donné les résultats suivants :

Glycémie	1 gr. 20
Cholestérolémie	2 gr. 90
Calcémie	0 gr. 94
Phosphorémie	0 gr. 126
Réserve alcaline	68
pH. sanguin	7,36
Chlorures plasmatiques (en NaCl)	5 gr. 84
Lipides	6 gr. 88
Protides	77 gr. 20
Sérine	47 gr. 20
Globuline	30
Rapport S/G	1,57

Réaction de Besredka négative.

Réaction de Vernes à la résorcine, négative.

Sédimentation globulaire normale :

1 heure.....	2
2 —	10
3 —	22
24 —	75

Réaction de Wassermann, positive totale.

La biopsie porte sur un fragment de la peau saine en apparence de l'avant-bras gauche à la partie supérieure de la région antéro-externe.

Anesthésie, au chlorure d'éthyle, locale. Fixation au mélange de Civatte. Inclusion à la paraffine. Coloration hématéine-éosine aurantia. Van Gieson. Orcéine bleu. La biopsie bien qu'effectuée en tranche mince d'un centimètre de long, nécessite des points de suture, car la peau se rétracte à gauche et à droite de l'incision et la graisse fait immédiatement hernie.

Examen histologique. — Les papilles sont en général aplaties, avec bourgeons interpapillaires relativement peu marqués.

La couche épithéliale de Malpighi ne présente pas d'anomalies : stratum disjunctum composé de quelques lamelles minces, granuleuses bien individualisées ; corps muqueux assez régulier, composé de quatre à six assises cellulaires, basale nette et bien délimitée, reposant directement sur la couche conjonctive dermique sans aucun espace vide interposé. Cette couche superficielle se différencie très peu des couches profondes ; elle est constituée par des fibres en général assez denses, assez tassées les unes contre les autres, pauvres en collagène, au milieu desquelles on trouve des capillaires normaux et quelques petits amas de cellules rondes. Les couches dermiques profondes et moyennes sont très denses ; elles renferment des glandes et des poils, et quelques lobules adipeux dont certains entourent des glandes sudoripares. La situation de ces lobules semble peut-être anormalement superficielle.

Les plans profonds sont constitués par des lobules graisseux séparés les uns des autres par des cônes fibreux extrêmement minces. La coloration à l'orcéine met en évidence l'importance anormale du réseau élastique : les fibres élastiques sont en contact immédiat avec la basale.

Dans les couches superficielles elles sont longues, floxueuses, disposées parallèlement à la surface de la peau.

Dans la profondeur elles sont très volumineuses, très épaisses, présentant des dilatations irrégulières et constituant par leur ensemble de gros pelotons.

Leur aspect est homogène.

Les vaisseaux sont normaux en nombre et en volume, qu'il s'agisse de capillaires ou de vaisseaux de plus gros calibre.

Nous n'avons constaté ni hypervascularisation, ni aspect ectasique des éléments vasculaires, ni hyperacantose. Notre attention a été attirée par le peu de différence entre les diverses couches du tissu conjonctif, par la présence de lobules graisseux superficiels, et surtout par l'abondance et l'importance du réseau élastique.

La malade a été examinée à nouveau huit jours après la première consultation. L'œdème de la main avait disparu déjà depuis six jours. La palpation, rendue plus facile, ne faisait découvrir aucune anomalie des os du carpe, mais la pression du grand os était douloureuse.

La radiographie de la main révèle trois petites géodes de la taille d'une tête d'épingle sur le grand os, sans anomalie dans la calcification du squelette ni dans l'aspect des interlignes articulaires.

Cette tuméfaction du poignet survenue si rapidement en même temps que les ecchymoses menstruelles des doigts, était peut-être due à une hémarthrose. Mais nous n'avons pas fait de ponction qui puisse le vérifier.

Son allure fluxionnaire, son évolution très rapide évoquent également une manifestation vaso-motrice.

Nous avons étudié, dans cette hypothèse, l'oscillométrie des deux bras et nous avons noté, du côté atteint un *rapport oscillimétrique* de 0,66 alors qu'il n'était que de 0,46 du côté sain. Cette différence se retrouvait après les épreuves du bain froid et du bain chaud pratiquées suivant la technique de R.J. Weissenbach et de l'un de nous. Ajoutons que nous ne sommes pas en mesure d'interpréter avec sûreté les modifications de structure que la radiographie nous a découvertes dans le grand os.

Antécédents : La malade n'a connaissance d'aucun cas d'hyperélasticité cutanée dans son ascendance. Ses trois frères et sœurs n'en sont en tous cas pas atteints.

Sa fille, âgée de huit ans, a sans doute des téguments un peu plus lâches que normalement, mais à un bien moindre degré que chez notre malade, et sans cicatrices atrophiques. La laxité de ses articulations est un peu plus intense que celle qu'on observe fréquemment chez des petites filles de cet âge.

En somme, il y a chez la fille transmission nette, mais à bien moindre degré, des anomalies maternelles.

En résumé : Chez une femme de trente-trois ans venant consulter pour une tuméfaction éphémère du poignet nous constatons :

- 1° De l'hyperélasticité cutanée ;
- 2° La minceur particulière de cette peau ;
- 3° Sa fragilité, attestée par de nombreuses cicatrices atrophiques, dyschromiques, laissant l'hypoderme faire hernie ;
- 4° L'hyperélasticité des muqueuses.
- 5° L'hyperlaxité articulaire ;
- 6° Une tendance aux ecchymoses cutanées sans troubles appréciables de la crase sanguine ;
- 7° De l'acrocyanose ;
- 8° Tous les examens, chimiques et humoraux fournissent des résultats normaux, à l'exception du Wassermann, qui est positif ;
- 9° L'histologie démontre l'aplatissement des papilles dermiques, l'homogénéisation des différentes couches de l'hypoderme, l'importance du réseau élastique ;
- 10° Nous n'avons pu examiner les ascendants et collatéraux, qui seraient indemnes. La fille de la malade présente à l'état d'ébauche l'élasticité cutanée et la laxité articulaire.

OBSERVATION II.

*Publiée par MM. A. GILBERT, MAURICE VILLARET
et GRELLETY BOSVIEL.*

M. Pr..., (Lucien) âgé de vingt-deux ans. Il s'agit d'un sujet bien développé, paraissant plus jeune que son âge, par suite de l'absence complète de moustache et de barbe.

On remarque immédiatement la cyanure très intense

des mains, des pieds et des oreilles, mais respectant le nez. Elle est très marquée l'hiver, se compliquant alors d'engelures ulcéreuses atteignant les doigts, les orteils et la face dorsale des mains sur lesquelles elles ont laissé des cicatrices superficielles et gaufrées. Au dire de la mère, cette cyanose serait apparue dès la naissance de l'enfant, en même temps aurait été constatée la laxité des articulations des doigts et des orteils.

Dans les périodes de froid, à l'acrocyanose se surajoute de l'œdème des mains et des pieds, mais qui disparaît très rapidement par le repos et la chaleur. A cette cyanose ne succède jamais une phase de syncope locale.

La présence d'hyperélasticité des ligaments articulaires et de la peau est un fait beaucoup plus important sur lequel nous allons insister. L'hyperélasticité des ligaments articulaires atteint surtout les doigts et les orteils ; du reste, il fut réformé à l'âge de vingt ans par le conseil de révision avec le diagnostic de « laxité articulaire ». A l'état de repos, il existe une subluxation bilatérale permanente de la phalangette de l'annulaire sur la phalange et le cinquième orteil de deux côtés est en hallux valgus.

De lui-même le malade arrive à luxer les phalanges du pouce sur leur métacarpe et il peut imprimer des mouvements très étendus à son cinquième orteil. C'est surtout par des mouvements provoqués qu'on se rend compte de cette laxité articulaire. Sans déterminer la moindre douleur, et sans effort, on peut facilement obtenir la luxation des phalangettes sur les phalanges de tous les doigts et la luxation de la phalange sur le métacarpe. Etant enfant, au dire de sa mère, le malade pouvait renverser ses doigts

jusqu'à les amener au contact de la face dorsale de la main, mais il semble que depuis une dizaine d'années la laxité de l'articulation métacarpo-phalangienne du médius, de l'annulaire et de l'index ait relativement diminué. La radiographie nous a permis de constater que l'hyperextension provoquée du pouce et de l'auriculaire produisait la luxation de la phalangette sur la phalange et de la phalange sur le métacarpe.

Cette hyperélasticité des ligaments se retrouve aux orteils, et sans effort on arrive presque à les renverser jusqu'à les amener au contact du métatarse. Il existe en outre, un degré très net de genu recurvatum ; quant aux autres articulations elles sont sensiblement normales. Il s'agit bien, dans ce cas, d'une hyperélasticité des ligaments, car, après avoir été luxées, les articulations des doigts et des orteils reprennent immédiatement leur contact normal et la radiographie ne montre pas d'augmentation de l'espace articulaire. Le malade est, en outre, d'une très grande souplesse et, étant couché, il arrive facilement, les jambes étendues à atteindre avec ses mains la face plantaire de ses pieds. Très facilement, de même, il amène au contact en arrière, ses deux coudes. Signalons une légère scoliose à convexité gauche avec saillie de l'omoplate droite. En dehors de ces phénomènes le sujet est bien développé. Sa taille est de 1 m. 67 et plusieurs radiographies des membres supérieurs et inférieurs permettent d'affirmer qu'il n'y a aucun retard dans l'ossification et aucun degré de décalcification.

Le système musculaire est normal. Si le malade dit avoir toujours été gêné par l'extrême laxité des articula-

tions des doigts l'empêchant d'effectuer le même travail que ses camarades, par contre on est étonné de constater qu'il peut effectuer avec ses mains des efforts assez violents et qu'il arrive ainsi dans l'épreuve du dynamomètre à exercer une pression de 80.

A l'hyperélasticité des ligaments vient s'adjoindre un symptôme très important qui, au prime abord, n'attire pas l'attention : c'est l'hyperélasticité de la peau. La peau sur tout le corps est mince, fine, non infiltrée. Seuls les doigts sont gonflés, boudinés, surtout quand ils ont été exposés au froid ; leur consistance est molasse, mais souple et élastique. Partout ailleurs au contraire, la peau est mince et elle a surtout un caractère très particulier, c'est d'être hyperélastique. En effet par une simple traction, on arrive, sans effort, à la détacher des plans sous-jacents et à l'étirer à une grande distance.

Ainsi, par comparaison avec des sujets normaux, voici quelques chiffres qui donneront une idée de cette hyperélasticité. La peau de la face postérieure du coude peut être allongée de 7 centimètres (normale 3 centimètres). Celle du genou de 6 cm. (normale 2 cm.) celle de la face dorsale de la main de 3 cm. (normale 1 cm.). Cette hyperélasticité existe aussi bien au visage. On peut allonger de 3 cm. la peau du front (normal 1 cm.), et très aisément on imprime au cuir chevelu des mouvements très étendus. Relâchée, la peau revient aussitôt sur elle-même sans présenter le moindre pli. Ce caractère oppose l'hyperélasticité tégumentaire que nous constatons chez notre malade à l'hypoélasticité qu'offrent certaines peaux qui se laissent facilement étirer, mais gardent les plis qu'on leur a imposés, phénomène que

l'on observe dans certains états cachectiques. On constate de plus une malformation dentaire assez spéciale. La deuxième incisive droite est très petite et derrière elle il existe une dent surnuméraire. Les autres dents ne présentent rien de particulier si ce n'est que les incisives inférieures sont irrégulièrement implantées. Les poumons et le cœur sont normaux.

La pression artérielle est de 14-7, la pression veineuse est de 16, donc nettement élevée. Cette hypertension veineuse marche de pair avec l'acrocyanose, aussi elle augmente encore plus que normalement quand le malade s'assoit et que le bras pend le long du corps.

Les reins, le foie et la rate sont normaux ainsi que le corps thyroïde et les organes génitaux. Signalons l'absence de barbe au visage, des poils dans les aisselles et sur la poitrine, par contre la pilosité du pubis est normale. Les cheveux sont abondants, secs et crépus. On constate une légère pigmentation brune des mamelons, du fourreau de la verge et du raphé médian du scrotum.

Le système nerveux est normal ; à signaler cependant une très légère mydriase de la pupille gauche. Ses réactions de Bordet-Wassermann et de Bauer ont été totalement négatives. En dehors des troubles que nous avons décrits le malade aurait eu vers sept ans de l'érythème noueux et vers dix ans une rougeole et une scarlatine. La mère du malade a pu être interrogée à l'hôpital et a donné des renseignements très complets sur toute sa famille. Le père de cette femme est mort des suites d'une hémiplégie, la mère est encore vivante et très bien portante. Quant à elle, âgée actuellement de quarante-sept ans, elle n'a jamais été

malade. L'examen actuel ne révèle rien d'anormal ; les réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht pratiquées avec son sang ont été négatives. Elle a été mariée deux fois. Son premier mari est mort de « rhumatisme infectieux ». Elle eut de lui neuf enfants, tous nés à terme. Premier enfant : fille âgée de vingt-quatre ans. Depuis son jeune âge, elle a eu les jambes cyanosées et œdématisées avec des engelures ulcéreuses.

Deuxième enfant : c'est le malade que nous présentons.

Troisième enfant : fille de vingt-et-un ans qui a pu être examinée dans le service. Elle est atteinte d'obésité très marquée ayant débutée à dix-huit ans, persistant actuellement et s'accompagnant de cyanose des mains et des pieds avec des grands placards violacés non indurés, recouvrant le tiers inférieur des jambes. On constate une élasticité des articulations des doigts plus marquée que normalement. L'élasticité ségumentaire n'est pas augmentée. Les règles sont normales. La réaction de Wassermann est négative.

Quatrième enfant : fille née à terme, morte à onze mois de broncho-pneumonie.

Cinquième enfant : fille âgée de dix-neuf ans, atteinte actuellement d'acrocyanose avec engelures ulcéreuses.

Sixième enfant : âgée de quatorze ans et demi, bien portant.

Septième enfant : fille de treize ans, en bonne santé.

Huitième et neuvième enfant : ce sont deux jumeaux du sexe masculin dont l'un est mort d'athrepsie à l'âge de quatre mois. L'autre âgé actuellement de dix ans, a été examiné dans le service. Il est atteint de polyadénopa-

thie et d'un léger degré de rachitisme. Réaction de Wassermann et Hecht négatives.

De son second mariage avec un homme bien portant âgé actuellement de soixante-six ans, elle a eu trois enfants, tous nés à terme, et qui n'ont jamais été malades ; ils ne présentent pas d'acrocyanose.

OBSERVATION III.

par N. TOBIAS.

Le syndrome de Danlos associé à une lipomatose congénitale.

Margaret définit le syndrome de Danlos par une tétrade symptomatique :

- 1°) hyperélasticité de la peau ;
- 2°) laxité articulaire ;
- 3°) Fragilité de la peau, marquée surtout sur les surfaces proéminentes ;
- 4°) des pseudo-tumeurs consécutives à des traumatismes.

Les observations où l'on trouve tous ces symptômes sont rares ; on n'en a rapporté aucun cas dans la littérature américaine. Les cas isolés de cutis laxa ou de hyperlaxité des articulations peuvent être considérés comme des formes frustes,

*
* *

M. G..., fille blanche de neuf ans a été admise dans le service de pédiatrie de l'hôpital St.-Mart pour amygdalectomi. Elle pèse 20 kilogr. 6. Le pouls, la rate et la température normaux. Accouchée normalement. Commençait à parler à un an et demi et marchait à deux ans. La dentition apparaît à sept ans. L'intelligence de l'enfant est normale. Elle avait la varicelle à cinq ans et une fracture d'une côte droite à sept ans. Au dire de sa mère, elle avait jusqu'à l'âge de deux ans des « traces » de cyanose qui apparaissaient et disparaissaient spontanément. Il s'agissait alors principalement des extrémités. On a également remarqué que la peau de l'enfant était extrêmement fragile et le moindre traumatisme provoquait des plaies en laissant des cicatrices déformantes. En ce temps, pendant un bain, la mère remarque des taches sous-cutanées aux mollets, bras et fesses. On n'a trouvé rien d'héréditaire. Parents, frères et sœurs bien portants.

Examen physique : L'enfant est brune et d'une délicate constitution. Les cheveux sont sombres, normaux dans leur répartition et comme de la soie au toucher. Les ongles, à part des striations longitudinales, normaux. Dents normales et aucun défaut de la dentition. La peau est d'un aspect velouté ; elle glisse facilement sur le tissu sous-cutané. Les proéminences osseuses faciles à sentir à cause de peu de graisse sous-cutanée. Quelques capillaires dilatés sont visibles aux pommettes. Sur la partie antérieure de la poitrine et du thorax, quelques veinules. Dans la même région on voit quelques cicatrices provenant de légers

traumatismes. Les phlyctènes ne succédaient jamais aux traumatismes mais des « déchirures de la peau » ou des ecchymoses. Sur l'avant-bras, quelques cicatrices jaunes, longitudinales et irrégulières. Sur les proéminences des coudes et genoux d'innombrables cicatrices molles, déprimées, violacées et atrophiques.

Les articulations des pouces, des doigts et poignets pouvaient être mises facilement en hyperextension. L'index pouvait toucher la face dorsale de la main. Une traction directe de l'articulation métacarpo-phalangienne allongeait la capsule de trois centimètres. Cette hyperlaxité est surtout marquée aux pouces.

On sentait des tumeurs dures et sous-cutanées dans la région des péronés ; dans la partie antérieure et postérieure des bras et avant-bras, aux fesses et aux mollets. Non adhérentes à la peau elles étaient mobiles dans le tissu sous-cutané.

L'hyperélasticité de la peau qui est générale et bilatérale est surtout marquée aux pommettes, cuisses et jambes étendues.

Le tableau de comparaison montre la différence entre l'élasticité de peau de la malade et d'un enfant normal.

	Malade	Normalement
Joue	2,5	1,7
Menton	1,5	1,2
Bras	3,0	1,6
Avant-bras	4,2	1,5
Cuisse	4,6	1,5
Jambe	4,6	1,0
Cou	2,5	1,5

Evolution : Nous avons observé ce cas pendant deux ans. Des autres lipomes ne se développaient plus. Avec un régime de graisse la malade a gagné 1 kilogr. 8. Le 10 novembre 1933, elle se fait, dans une chute, une fracture du coude droit, et deux jours après, apparaît, dans cette région une tumeur ovale, 2,5-3,8 cm. de grandeur, ressemblante à un hématome. C'est la première fois que j'ai observé une pseudo-tumeur décrite par Danlos. Après l'application d'un pansement serré la tumeur s'absorbait complètement. Les lipomes n'apparaissaient plus et diminuaient plutôt.

Examen de laboratoire : L'examen de la gorge, négatif, les épreuves de Schick et à la tuberculine négatives. Examen du sang : globules rouges 3.000.000 ; globules blancs 7.900 ; hémoglobine 58% ; lymphocytes 50% ; monocytes 1% ; eosinophiles 1% ; basophiles 1% ; l'index de coloration 1.

L'épreuve d'hémolyse au chlorure de sodium a montré un commencement d'hémolyse à 0,42 et l'hémolyse complète à 0,34%.

L'examen du sérum sanguin : Calcium 6,4 mgr. % ; phosphates 4,2% ; créatine 1,2 mgr.% ; créatinine 9,6 mgr. % ; sucre 100 mgr. Les réactions de Wassermann et Kahn négatives. Le métabolisme basal +15. La pression artérielle 114 et 68. Urines normales. La radiographie des os longs ne démontre rien d'anormal. Les radiographies du crâne et de la poitrine normales.

Biopsie (Dr. Ollier). — Les coupes montrent une rare minceur de la peau avec un stratum corneum très développé. Les cellules sont presque normales. Dans le cho-

rium trois ou quatre fois plus de fibres élastiques. Elles sont plus délicates et ont plus de ramifications que normalement. Les fibres collagènes semblent plus compactes mais moins denses. A la place des gros faisceaux des fibres collagènes on trouve des fibres délicates et bien séparées. Les fibres ne forment pas de groupes qui ont habituellement une tendance à hyalinisation. Les fibres élastiques s'entre croisent avec des fibres collagènes. Une grande abondance de glandes sudoripares. Elles sont deux ou trois fois plus nombreuses que normalement. Pas de réaction cellulaire dans la structure des téguments. Les vaisseaux très larges avec des parois minces presque insuffisantes.

OBSERVATION IV.

par A. SÉZARY et A. HOROVITZ.

G... Jean-Charles, âgé de 6 ans, nous est amené le 28 octobre 1935 par sa mère, parce que, depuis quatre ans environ, il fait très facilement des ecchymoses, et que ces ecchymoses ont des dimensions et une intensité disproportionnées avec les traumatismes souvent minimes qui les provoquent. Depuis la même époque, l'enfant saigne très souvent du nez. Sa mère nous dit aussi qu'il a une peau très fragile, que des chocs assez légers déterminent chez lui des plaies qui mettent très longtemps à se fermer et que les cicatrices consécutives sont franchement anormales.

Dès l'examen de ce garçon qui mesure 1 m. 13 et pèse

19 kg. 400, on est frappé par l'existence sur le front de deux saillies grosses, l'une comme une petite noix et l'autre comme une noisette, sur lesquelles on voit de petites cicatrices irrégulières et dépigmentées. A la palpation, ces pseudo-tumeurs ont une consistance molle et dépressible ; elles donnent l'impression de hernies, à la réduction près. La mère nous dit que ce sont des cicatrices de plaies que son fils s'est faites à plusieurs reprises en tombant sur le front.

A la région cervicale, on remarque une large cicatrice d'écrouelle, irrégulière et déchiquetée, donnant à la palpation la même sensation de mollesse.

A l'abdomen, des cicatrices opératoires de hernies ombilicale et inguinale droite (opérées à l'âge de 4 mois) ont les mêmes caractères. Au pôle inférieur de la cicatrice inguinale existe une éventration décelable au palper et visible après la toux. L'ensemble des téguments couvrant la face antérieure des genoux forme une saillie de deux à trois centimètres. La peau y a une couleur fortement violacée, qui disparaît à la vitropression. On y voit aussi des petites cicatrices. Enfin, le long de deux crêtes tibiales, surtout à la partie moyenne il existe des cicatrices gaufrées, arrondies ou polygonales, d'environ un centimètre.

Au cours de cette inspection générale, nous constatons plusieurs ecchymoses dont les plus larges siègent au bras gauche et à la jambe droite. Dans sa totalité la peau est douée d'une élasticité et d'une laxité anormales. Fine et très souple, elle est anormalement mobile sur les plans sous-jacents ; on la déplace très facilement dans le sens

transversal. Mais surtout elle est très extensible : on l'étire facilement sur une longueur de plusieurs travers de doigt. Au cours de cette traction, on a vraiment la sensation de tirer sur du caoutchouc. Cette manœuvre est complètement indolore. La peau relâchée revient sur elle-même sans laisser de plis. Ainsi, au bras, avant-bras, cuisses et jambes, on peut faire un pli cutané de cinq à sept centimètres. A l'abdomen, le maximum d'extensibilité se trouve dans la région épigastrique où la peau est moins élastique. On peut cependant encore là l'étirer de deux travers de doigt.

Il existe aussi une laxité articulaire qu'on met facilement en évidence. On arrive à écarter les surfaces articulaires des genoux, à créer une dépression très nette entre les phalanges et les premiers métacarpiens. On peut réaliser une hypertension des doigts. On peut renverser la deuxième phalange du pouce jusqu'à ce qu'elle touche le dos de la main.

L'examen des viscères ne révèle rien d'anormal. Les poumons et le cœur sont sains. La tension artérielle est de 8,5 — 5. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. Les réflexes tendineux et pupillaires existent. Les urines sont normales.

Notons l'existence des bosses frontales très accusées avec transparence des veines surtout au tempes. Il existe de plus un strabisme interne très accusé, une voûte palatine ogivale, une ectopie testiculaire gauche et quelques adénopathies axillaires et cervicales. L'hérédosyphilis ne semble donc pas douteuse.

En interrogeant la mère, nous apprenons que cet enfant, qui est son fils aîné, est venu au monde à 7 mois 1/2,

pesant 1 kg. 930. A l'âge de 3 mois, il a fait une bronchite. Il a eu ses premières dents à 15 mois et a marché à 20 mois. C'est dès cette époque que la mère s'est inquiétée de la facilité avec laquelle il faisait des ecchymoses et saignait du nez. Son frère Roger, qui est d'un autre père, est âgé de 4 ans. Celui-ci est venu à terme, pesant 8 livres et jouit d'une excellente santé. Nous avons pu l'examiner et constater que sa peau sur les quatre membres a une tonicité normale, mais qu'à la partie antérieure du thorax et de l'abdomen, on peut la soulever de quatre centimètres. Les doigts de cet enfant sont hyperextensibles, tout particulièrement les deux pouces. Il ne fait pas d'ecchymoses anormales et ne saigne pas du nez. Il ne présente pas de cicatrices.

La mère, âgée de 25 ans, actuellement enceinte de sept mois, s'est toujours bien portée. Sa peau est normale. insiste seulement sur ce fait que depuis son enfance elle pouvait facilement « renverser » ses deux pouces. Avec son deuxième mari, elle a eu, depuis le petit Roger, un enfant mort-né hydrocéphale, puis un troisième qui est mort à neuf mois de malformations cardiaques.

Le grand-père maternel de notre petit malade est mort à 72 ans d'une cardiopathie. La grand'mère maternelle est âgée de 66 ans et bien portante ; sur ses neuf enfants, quatre sont morts en bas-âge de convulsions.

Les séro-réactions syphilitiques sont négatives chez la mère et l'enfant.

Chez notre petit malade, la calcémie est de 98 mgr. 3.
Le métabolisme basal s'est montré normal.

La radiographie du crâne montre une selle turcique normale.

A l'examen du sang, on compte 3.680.000 globules rouges, 4.400 leucocytes avec un pourcentage de 52 polynucléaires, 14 mononucléaires moyens, 4 grands mononucléaires, 27 lymphocytes et 3 formes de transition.

Le temps de saignement est de 4 minutes et demie, le temps de coagulation de 14 minutes, la rétractibilité du caillot normale. Pas de signe du lacet.

Nous avons pratiqué une biopsie sur la peau de la jambe gauche eu un point où il n'y avait pas d'aspect cicatriciel.

Voici les lésions que nous avons constatées avec M. Lévy-Coblentz.

L'épiderme est normal. L'assise basillaire est assez fortement pigmentée. Le derme papillaire est normal. Par contre, le derme proprement dit n'a pas de texture régulière habituelle. Les fibres collagènes sont fragmentées ; leur direction semble désordonnée. Par places, elles se présentent sur la coupe comme des amas de petits flocons séparés par un réseau élastique d'une densité anormale. En effet, le réseau élastique — qui est sensiblement normal dans le derme papillaire — est altéré dans le derme. Le nombre des fibres élastiques est nettement augmenté. Les fibres élastiques sont anormalement épaisses et flexueuses. Par places, elles sont fragmentées.

Les parois des capillaires sanguins sont riches en noyaux. Les endothéliums sont très apparents. D'assez nombreux labrocytes sont visibles au voisinage immédiat des capillaires. On en trouve, en petit nombre dans le derme.

Ce dernier est plus riche en fibroblastes qu'un derme normal. Mais il n'y a pas de véritable inflammation. Les glandes annexes de la peau sont normales. Leur orientation par rapport à la surface de la peau est irrégulière par défaut d'ancrage (Unna), les fines fibrilles collagènes qui normalement les fixent au derme faisant défaut. Nous n'avons pas trouvé dans ce cas les espaces lymphatiques agrandis ou les ectasies vasculaires signalées dans certains cas (Unna, Schulmann et Lévy-Coblentz).

Nous n'avons pas vu la transformation myxomateuse du collagène, signalée par du Mesnil. L'hypoderme semble atrophié, mais notre biopsie est trop superficielle pour conclure d'une façon certaine. Ces lésions répondent à celles décrites par les auteurs dans les cas d'hyperélasticité de la peau.

ETUDE CLINIQUE.

Nous avons indiqué dans l'introduction que la maladie d'Ehlers-Danlos se caractérise classiquement par quatre symptômes constants :

Hyperélasticité de la peau.

Hyperlaxité articulaire.

Fragilité des téguments.

Syndrôme hémorragique,

auxquels il convient d'ajouter, comme nous le verrons, deux éléments nouveaux, signalés par MM. Gilbert-Dreufus et Jean Weill,

l'hyperélasticité des muqueuses

e'

l'acrocyanose.

I. — HYPERÉLASTICITÉ DE LA PEAU.

Le symptôme est rarement remarqué par le malade ou par son entourage. C'est en examinant attentivement un malade, qui vient d'habitude nous voir pour une toute autre affection que se révèle cette curieuse ano-

malie de la peau. Celle-ci est mince et glisse facilement sur les plans profonds. En la saisissant entre deux doigts il est très facile de former un pli beaucoup plus long que normalement et on a l'impression de tirer une lame de caoutchouc. Cette extensibilité est indolore et la peau revient sur elle-même sans laisser des plis. Les observations de Gilbert, Villaret, Grellety-Bosviel et de Norman Tobias nous permettent de chiffrer cette élasticité de la peau. Normalement on peut exercer sur les téguments une traction qui les écarte plus ou moins du plan sous-jacent. Cet écartement atteint en général les chiffres suivants : joue 1 cm. 7 ; menton 1 cm. 2 ; bras 1 cm. 6 ; avant-bras 1 cm. 5 ; jambe 1 cm. ; cuisse 1 cm. 5 ; cou 1 cm. 5 ; coude 3 cm. ; genou 2 cm. ; face dorsale de la main 2 cm. ; front 1 cm.

Toutes les observations montrent une augmentation parfois considérable de ces chiffres.

Chez un malade de Tobias, cet allongement est, à l'avant-bras, à la cuisse et la jambe d'à peu près 5 cm.

Si nous nous rapportons à l'observation de Gilbert, Villaret et Grellet-Boisviel, nous constatons que la peau de la face postérieure du coude de leur sujet pouvait être allongée de 7 cm., celle du genou de 6 cm., celle du front de 3 cm.

II. — HYPERÉLASTICITÉ DES MUQUEUSES.

Les muqueuses participent aussi à ce processus de relâchement comme semble le prouver le cas que nous avons examiné.

Chez la malade de l'observation I, en effet, la muqueuse de la face interne des joues et de la langue est anormalement élastique. Mais seuls jusqu'ici, MM. Gilbert-Dreufus et Jean Weill ont pensé à l'étude des muqueuses et ce symptôme, qu'ils ajoutent à la tétrade classique, mérite désormais d'être recherché systématiquement.

III. — HYPERLAXITÉ ARTICULAIRE.

L'hyperlaxité articulaire est caractérisée par la possibilité d'exagérer les mouvements physiologiques des jointures ou même d'y produire de véritables luxations.

Cette hyperlaxité est indolore et très facile à mettre en évidence dans certaines articulations. Dans notre observation I, la phalange inguéale du pouce pouvait venir au contact du radius.

Les articulations reprennent leur contact normal après ces déformations passagères — la clinique et les radiographies faites avant, pendant et après ces luxations provoquées nous en donnent la certitude. — Ces déformations intéressent à un degré plus ou moins fort toutes les articulations

La colonne vertébrale est très flexible.

Le malade de Gilbert arrivait, avec les jambes étendues, à atteindre de ses mains la face plantaire des pieds. Le malade de Kalz faisait des mouvements de flexion anormales. A côté de ces modifications voulues, on peut trouver des luxations pathologiques dont notre malade dans sa jeunesse avait fourni des exem-

ples. Gilbert, Margarot, Kalz (luxation permanente de la clavicule droite) nous en citent d'autres.

IV. — FRAGILITÉ DE LA PEAU.

C'est le symptôme qui attire le plus souvent l'attention des malades. Ils se blessent facilement, les plaies ne guérissent que fort lentement et laissent des cicatrices volumineuses et atrophiques. Aux régions saillantes : front, coude, genou, on voit les pseudo-tumeurs molluscoïdes caractéristiques du syndrome d'Ehlers-Danlos. Tumeurs de consistance molle, qui, d'après Miget, ne seraient pas secondaires à des plaies superficielles, mais consécutives aux ecchymoses qui se reproduisent sous l'influence des moindres traumatismes. Les cicatrices anciennes sont tout à fait caractéristiques. Dans notre observation I, en effet, nous notons : « A la face externe de la jambe gauche, dans son tiers inférieur, une large cicatrice ovalaire de 6×4 centimètres apparaît, saillante, l'hypoderme semblant faire hernie sous une mince peau atrophique. Cette dernière, en effet, fine et plissée est alternativement achromique et hyperpigmentée avec quelques fines télangiectasies, rappelant un peu l'aspect d'une radiodermite.

Les autres cicatrices, aux membres inférieurs ou aux mains, sont simplement blanches et atrophiques, bombant légèrement au dehors, peu pigmentées et sans anomalie vasculaire »,

V. — SYNDROME HÉMORRAGIQUE.

Les malades atteints de la maladie d'Ehlers-Danlos se plaignent de gingivorrhagies fréquentes, d'épistaxis. Nous connaissons la facilité extrême avec laquelle se produisent chez eux les ecchymoses traumatiques.

La pénurie des faits cliniques ne nous permet pas de formuler une règle précise, néanmoins il nous paraît intéressant d'apporter ici les résultats des examens faits dans les différentes observations de ces dernières années.

Le temps de coagulation et le temps de saignement qui ont été recherchés par trois fois (Miget, Sézary-Horovitz, Gilbert-Dreufus-Jean Weill) nous donnent les résultats suivants :

Temps de saignement : 4 min., 4 min. 5, et 5 min.

Temps de coagulation : 9 min., 10 min., et une fois un peu augmenté, 14 min.

Le signe de lacet cherché deux fois est négatif.

Les examens cytologiques se montrent normaux.

La numération globulaire faite quatre fois (Miget, Sézary-Horovitz, Tobias, Gilbert-Dreufus-Jean Weill) donne des résultats normaux.

Les biopsies de la peau saine ne montrent aucune anomalie des vaisseaux.

D'après ces quelques documents, on peut donc opposer la tendance aux ecchymoses presque spontanées, observées cliniquement, à l'absence de stigmates hématologiques objectifs.

VI. — L'ACROCYANOSE.

L'acrocyanose est un symptôme à peu près constant chez les malades atteints de la maladie d'Ehlers-Danlos, — il nous paraît donc justifié d'ajouter avec MM. Gilbert-Dreufus et Jean Weill ce symptôme à la tétrade symptomatique classique. — Dans le cas de Gilbert, Villaret et Grellety-Bosviel les quatre frères sont atteints, comme le malade lui-même, d'acrocyanose avec œdème et engelures. Un seul d'entre eux, en dehors du malade qui fait l'objet de l'observation, présente une laxité des doigts plus marquée que normalement.

La petite malade de Norman Tobias présentait une cyanose des extrémités, qui, au dire de sa mère apparaissait et disparaissait spontanément.

Notre malade présente une acrocyanose très intense aux mains et une cyanose moins intense aux pieds. Sa fille, dont les jointures ne sont guère plus lâches que chez une fillette du même âge, est également acrocyanotique.

EXAMEN GENERAL.

Les observations des dernières années sont beaucoup plus complètes et il nous paraît utile de faire un bref résumé des résultats qu'elles nous ont apportés.

Le métabolisme basal a été fait quatre fois :

1) Poumeau-Delille + 22 %. 2) Sézary-Horovitz, normal. 3) Tobias + 15 %. 4) Gilbert-Dreyfus-Jean Weill, normal. Une seule fois on a trouvé une augmentation de volume du corps thyroïde (Kalz).

Deux observations nous indiquent la teneur en *calcium* du sang :

1) Gilbert-Dreufus-Jean Weill : 94 milligr. par litre.
2) Tobias : 64 milligr. par litre.

Glycémie, deux fois :

1) Gilbert-Dreufus-Jean Weill : 1 gr. 24 0/00. 2) Tobias : 1 gr. 0/00.

L'examen électrique des muscles n'a été effectué qu'une seule fois chez Kalz, normal,

La réaction de Wassermann, cherchée cinq fois, a été une fois positive (Gilbert-Dreyfus-Jean Weill) sans qu'il existe aucun stigmate clinique de spécificité.

Dans le cas de Sézary-Horovitz on trouve des signes certains de l'hérédo-syphilis.

L'examen du cœur, des poumons, aussi bien que celui du système nerveux ne nous montre d'habitude rien qui puisse nous intéresser.

Si certaines observations révèlent une affection organique, comme la tuberculose dans le cas de Miget, nous estimons d'avoir le droit de les considérer comme une simple coïncidence.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Il existe à l'heure actuelle six cas étudiés du point de vue histologique. La première description est celle de Pautrier faite à propos du malade de Danlos, puis celle de Schulmann et Lévy Coblentz, de Sézary, Aze-rad, Deparis et Miget et depuis la thèse de ce dernier, celle de Tobias, de Sézary et Horovitz, de Jean Weill et Martineau.

Certains ont fait la biopsie sur l'endroit même des pseudo-tumeurs molluscoïdes, d'autres ont été faites sur la peau saine ou à cheval sur celle-ci et sur une cicatrice.

Jean Weill et Martineau la décrivent ainsi :

La biopsie porte sur un fragment cutané prélevé sur l'avant-bras gauche à la partie supérieure de la région natéro-externe.

Anesthésie au chlorure d'éthyle locale. Fixation au mélange de Civatte. Inclusion à la paraffine. Coloration hémateïne-éosine-aurantia-van Gieson-Orcéine bleu.

La biopsie bien qu'effectuée en tranche mince d'un centimètre de long, nécessite des points de suture, car la peau se rétracte à gauche et à droite de l'incision et la graisse fait immédiatement hernie.

Examen histologique. — Les papilles sont en général aplaties, avec bourgeons interpapillaires relativement peu marqués.

La couche épithéliale de Malpighi ne présente pas d'anomalies : stratum disjunctum composé de quelques lamelles minces granuleuses bien individualisées ; corps muqueux assez régulier composé de quatre à six assises cellulaires, basale nette et bien délimitée, reposant directement sur la courbe conjonctive dermique sans aucun espace vide interposé. Cette couche superficielle se différencie peu des couches profondes ; elle est constituée par des fibres en général assez denses, assez tassées les unes contre les autres ; pauvres en collagène, au milieu desquelles on trouve des capillaires normaux et quelques petits amas des cellules rondes. Les couches dermiques profondes et moyennes sont très denses ; elles renferment des glandes et des poils, et quelques lobules adipeux dont certains entourent des glandes sudoripares. La situation de ces lobules semble peut-être anormalement superficielle. Les plans profonds sont constitués par des lobules graisseux séparés les uns des autres par des cônes fibreux extrêmement minces. La coloration à l'orcéine met en évidence l'importance anormale du réseau élastique : les fibres élastiques sont en contact immédiat avec la basale. Dans les couches superficielles elles sont longues, flexueuses, disposées parallèlement à la surface de la peau. Dans la profondeur elles sont très volumineuses, très épaisses, présentent des dilatations irrégulières et constituent par

leur ensemble de gros pelotons. Leur aspect est homogène.

Les vaisseaux sont normaux en nombre et en volume, qu'il s'agisse de capillaires ou de vaisseaux de plus gros calibre. Nous n'avons constaté ni hypervascularisation, ni aspect éctasique des éléments vasculaires, ni hyperacantose.

Notre attention a été attirée par le peu de différence entre les diverses couches du tissu conjonctif, par la présence de lobules graisseux superficiels, et surtout par l'abondance et l'importance du réseau élastique.

Dans toutes les descriptions, nous voyons deux faits constants :

1. L'abondance et importance du réseau élastique.
2. Absence de lésions vasculaires de la peau saine, — celle-ci n'étant signalées que dans les « pseudo-tumeurs » cicatricielles.

« A la périphérie de la lésion, à l'endroit où la peau reprend un aspect normal, on retrouve la même hyperplasie élastique et la même absence de trousseaux collagènes, mais les vaisseaux sont normaux » (Miget).

« Nous n'avons pas trouvé dans ce cas les espaces lymphatiques agrandis ou les ectasies vasculaires signalées dans certains cas » (Sézary-Horovitz).

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

Il est difficile de trouver une autre maladie ou les symptômes de la maladie d'Ehlers-Danlos puissent être mis en évidence. La laxité extrême des téguments et des articulations associée à la fragilité de la peau doivent faire penser au syndrome d'Ehlers-Danlos.

Hallopeau et Macé de Lépinay ont présenté leur malade avec le diagnostic de *xanthome juvénile*. La teinte jaune des proliférations cutanées, leur fermeté, contrastant avec la consistance nettement molle des pseudo-tumeurs d'Ehlers-Danlos et aussi leur caractère histologique, écartent ce diagnostic.

L'hyperélasticité de la peau, qui est extensible et revient sur elle-même, doit être distinguée de la *dermatolysie d'Alibert* ou chalazodermie, qui est caractérisée par un relâchement anormal de la peau avec épaissement de l'hypoderme. La peau tombe, forme des plis et est irrétractile.

Margarot, Devèze et Coll de Carrera ont rapproché, en raison de son caractère familial et héréditaire, la maladie d'Ehlers-Danlos à la neuro-fibromatose de Recklinghausen. Dans cette dernière nous trouvons, à côté des petites tumeurs molles, un certain nombre de

tumeurs développées en chapelet sur le trajet des nerfs.

Il s'agit là de tumeurs nerveuses spontanées, cliniquement et histologiquement très différentes des pseudo-tumeurs molluscoïdes que nous avons étudié et que des troubles pigmentaires très particuliers achèvent d'individualiser.

Navarro, Martin et C. Aguilera, Marruri rapprochent les lésions observées dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, de celles de la *dermatite chronique atrophiante de Pick-Herrheimer*. Celle-ci cependant évolue différemment et ne fait pas des cicatrices. L'atrophie cutanée y est diffuse. Le réseau veineux apparent qui la caractérise à la période d'état n'a jamais été mis en évidence chez les malades atteints de la maladie d'Ehlers-Danlos.

Il est enfin aisé d'éliminer la *myotonie congénitale* à laquelle le relâchement des ligaments a pu faire penser. Katz a soulevé cette hypothèse à propos de son malade, mais notons que dans la maladie d'Ehlers-Danlos les muscles, qu'on a pu trouver flasques et mous, durcissent à la contraction ; leur force n'est pas diminuée. Leur excitabilité électrique est normale.

Ainsi le diagnostic semble-t-il aisé dans les cas typiques. Il n'en est pas de même pour les formes frustes où les limites de l'affection sont difficiles à préciser.

C'est là un problème plus nosologique que diagnostique, qui nous fera ranger dans la maladie d'Ehlers-Danlos une laxité cutanée associée à l'une des autres symptômes cardinaux, mais qui nous fera écarter de notre sujet les laxités articulaires isolées, étudiées par

Rocher, sous le nom de dysmorphores articulaires congénitales, ou les cas de « cutis hyperelastica » connus depuis longtemps à l'état isolé et dont la littérature pittoresque du xviii^e siècle fournit des exemples.

L'étiologie, enfin, nous fera ranger dans ce cadre des cas en apparence très incomplets, mais pour lesquels intervient la notion de parenté avec un cas typique :

C'est ainsi que dans l'observation I, la laxité cutanée et articulaire très discrète, chez la fille de la malade, prennent toute leur valeur du fait de cette filiation.

Dans l'observation II, une des sœurs du malade, qui a été examinée dans le service, présentait une élasticité des articulations plus marquée que normalement. L'élasticité tégumentaire n'était pas augmentée.

PROGNOSTIC.

La maladie d'Ehlers-Danlos est une affection essentiellement bénigne, néanmoins la peau des malades est un danger constant d'infection à cause de sa fragilité et sa *cicatrisation difficile*.

Les moindres traumatismes obligent les malades à suivre attentivement la guérison de la petite plaie qui ne se cicatrise que fort lentement.

A cette fragilité de la peau, il faut opposer sa résistance à la distension progressive. La malade de l'observation I n'a pas eu une vergéture après une fille pesant plus de 4 kgs.

La laxité des ligaments articulaires peut être la cause des *luxations pathologiques* à répétition, mais le cas n'est pas très fréquent et l'hyperlaxité articulaire constitue rarement une gêne sérieuse pour les malades. Nous ne voyons non plus aucun facteur de gravité dans l'évolution de la maladie.

En résumé, c'est une infirmité peu gênante, ne s'aggravant pas mais, et c'est là le côté le plus fâcheux de la maladie, elle est transmissible aux enfants.

ETIOLOGIE.

La maladie d'Ehlers-Danlos est congénitale, familiale et héréditaire. Comme nous l'avons vu, la fille de la malade de l'observation I présente une laxité articulaire et cutanée anormale. Villaret nous donne un autre exemple dans son observation (obs. II). La mère du petit malade de Sézary-Horovitz pouvait depuis son enfance « renverser » facilement ses deux pouces.

Cette anomalie congénitale n'est généralement pas isolée.

Dans un certain nombre d'observations nous notons un nombre considérable de malformations. Celles-ci peuvent porter sur tous les tissus : malformation dentaire (Villaret) ; lésion d'un œil, ayant nécessité une intervention chirurgicale à l'âge de cinq ans (Schulmann-Lévy-Coblentz) ; malformation du maxillaire supérieur et scoliose (Margarot) ; hernie ombilicale et hernie inguinale droite, opérée à l'âge de quatre ans (Sézary-Horovitz) ; pied bot congénital, scoliose, déformation de la cage thoracique, hernie ombilicale (Hallopeau) ; pied bot bilatéral, opéré à l'âge de sept ans (Kalz).

Poumeau-Delille et P. Soulié notent que leur malade a la face franchement arrondie, les yeux bridés

avec aspect lunaire, les sourcils sont peu fournis, les dents crénelées, les incisives atypiques.

Malgré que l'excitabilité musculaire de son malade soit normale. N. Tobias trouve une hypocalcémie assez importante à 64 milligr. par litre.

Devons-nous envisager dans ce cas un hyperfonctionnement des parathyroïdes ?

Ce fait est trop isolé pour qu'on puisse en tirer parti ; et nous notons par contre, que Gilbert-Dreyfus et Jean Weill ont trouvé une calcémie normale à 95 milligr. par litre et que l'examen électrique des muscles, fait par Kalz, a été tout à fait normal.

Le mécanisme des malformations que nous avons étudiées nous échappe en tout cas complètement. On peut cependant se demander si l'anomalie porte directement sur l'ensemble du mésenchyme ou si c'est un trouble hypophysaire — comme Gilbert-Dreyfus et Jean Weill en ont soulevé l'hypothèse — qui provoque secondairement l'acrocyanose et la laxité.

Il nous est malheureusement impossible, à l'heure actuelle, de répondre à cette question qui ne serait pas cependant sans intérêt thérapeutique, intérêt surtout préventif chez les descendants de nos malades.

CONCLUSIONS.

I

La maladie d'Ehlers-Danlos est caractérisée par ;

L'hyperélasticité de la peau ;

L'hyperlaxité articulaire ;

La fragilité des téguments,

aboutissant à la formation de pseudo-tumeurs
molluscoïdes ou des cicatrices atrophiques ;

Un syndrome hémorragique,

sans stigmates sanguins manifestes.

A ces quatre symptômes, il faut encore ajouter avec
MM. Gilbert-Dreyfus et Jean Weill,

La laxité des muqueuse

qui n'a pas été jusqu'à maintenant recherchée,

et

L'acrocyanose,

citée à titre accessoire dans les différentes ob-
servations.

II

L'étude humorale complète, pratiquée dans quelques cas ne montre aucune anomalie permanente caractéristique.

III

Au point de vue histologique la maladie d'Ehlers-Danlos est caractérisée par l'aplatissement des papilles dermiques, l'homogénéisation des différentes couches de l'hypoderme, l'importance et l'abondance du réseau élastique.

IV

La maladie d'Ehlers-Danlos est une maladie congénitale, familiale et héréditaire, qui coexiste fréquemment avec des malformations congénitales et dont le déterminisme exact nous échappe.

Vu : *Le Doyen*,
G. ROUSSY.

Vu : *le Président de la Thèse*,
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE.

- BROCQ L. — Précis atlas de dermatologie. Leçons cliniques, 1924.
- DANLOS. — Un cas de cutis laxa avec tumeurs par contusion chronique des coudes et des genoux (xanthome juvénile pseudo-diabétique de MM. Hallopeau et Macé de Lépinay). Bull. Soc. fr. de Dermat. et syphil., 6 février 1908.
- EHLERS. — Cutis taxa, tendances aux hémorragies de la peau, relâchement de plusieurs articulations. (Soc. danoise de dermat., 15 décembre 1899, m. Dermat. Woch. VIII, p. 173).
- GILBERT-VILLARET et GRELLETY-BOSVIEL. — Sur un cas d'hyperélasticité congénitale des ligaments articulaires et de la peau. (Soc. méd. des Hôpitaux, 27 février 1925).
- GOUGEROT-BURNIER. — Deux cas d'acrodermatite chronique atrophiante de Pick-Herxheimer. (Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syphil., 10 juillet 1930).
- HALLOPELU et MACE DE LEPINAY. — Sur un cas de xanthome tubéreux et des tumeurs juvéniles offrant les caractères du xanthome diabétique. (Bull. Soc. franç. de Dermat et Syphil., 3 mai 1906).

- Von KETLY. — Ein Fall von eigenartiger Hautveränderung « Chaloredmie ». (Arch. für dermat. und syph : 1901, p. 107).
- Friedrich KALZ. — Cutis laxa als symptom allgemeiner Stützgewebsschwäche (Arc. für dermat. und syph. 1934-35 — 171. p. 155).
- MIGET. — Maladie d'Ehlers-Danlos. Thèse de Paris, 1933.
- MARGAROT-DEVEZE-COLL DE CARRERA. — Hyperélasticité cutanée et articulaire existant chez trois membres d'une même famille. (Soc. franç. de Derm. et Syphil., 9 février 1933).
- NAVARRO MARTIN-AGUILERA MARURI. — Un cas de cutis laxa avec lésions atrophiques de type crythromélique. (Actas dermat siflig. n° 2, nov. 1932, p. 126).
- PAUTRIER. — Note histologique sur le cas de cutis laxa avec pseudo-tumeurs aux genoux, présenté par M. Danlos. Examen microscopique d'un fragment de la peau prélevé par biopsie sur une tumeur du coude. (Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syphil., février 1908).
- RIECKE. — Lehrbuch der Haut und Geschlechts-Krankheiten (1921, p. 6).
- SCHACHTER. — Hyperlaxité articulaire ; étude clinique de trois familles (Archivos de Pediatria del Uruguay. Nov. 1935. 457-461).
- SEZARY, AZERAD, MIGET et DEPARIS. — Syndrôme d'Ehlers-Danlos (Bul. Soc. franç. de Dermat. et Syphil. 6 juillet 1933).

- POUMEAU-DELILLE et P. SOULIE. — Bul. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 27 avril 1934, p. 593.
- SEZARY, HOROVITZ. — Syndrôme d'Ehlers-Danlos. (Bul. Soc. franç. de Dermat. et Syphil., déc. 1935).
- SCHULMANN, LEVY-COBLENTZ. — Hyperélasticité cutanée et laxité articulaire avec fragilité anormale de la peau et tumeurs molluscoïdes post-traumatiques (Syndrôme de Danlos) (Bul. Soc. franç. de Dermat. et Syphil., 7 juillet 1932).
- TOBIAS NORMAN. — Danlos Syndrôme associated with congenital lipomatosis (Arch. of Dermat. and Syphil., 30-1934, p. 540).
-

TABLE DES MATIERES.

Introduction	9
Historique	10
Observations	13
Etude clinique	38
Examen général	44
Anatomie Pathologique	46
Diagnostic différentiel	49
Prognostic	52
Etiologie	53
Conclusions	55
Bibliographie	57

